

**VERÄNDERUNGEN IM BLUTGERINNUNGS-
SYSTEM BEI HUNDESÄUGLINGEN IM
STANDARDISIERTEN HÄMORRHAGISCHEN
SCHOCK**

Ludwig Neub

1973
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554606_0022

Aus der Kinderchirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. W.Ch. Hecker)
der Universitäts-Kinderklinik München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital

VERÄNDERUNGEN IM BLUTGERINNUNGSSYSTEM
BEI HUNDESÄUGLINGEN
IM STANDARDISIERTEN HÄMORRHAGISCHEN SCHOCK

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München vorgelegt

von
Ludwig Neub
aus Stuttgart
München 1973

Referent: Priv. Doz. Dr. G. Hollmann

Korreferent: Prof. Dr. W.Ch. Hecker

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. April 1973



I N H A L T S A N G A B E

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	4
I. Versuchstiere und Versuchsanordnung	4
II. Messungen	10
1. Gerinnungsuntersuchungen	10
a) Screening Tests	10
b) Quantitative Tests	11
c) Reagenzien	11
2. Allgemeine Messungen	12
3. Berechnungen	12
a) Berechnung der Thrombozytenzahlen	13
b) Berechnung der Plasmafaktoren	13
C. ERGEBNISSE	16
I. Hundesäuglinge ohne Heparin (Gruppe I)	16
1. Gerinnungsphysiologische Meßdaten	16
a) Screening Tests	16
b) Quantitative Tests	19
2. Allgemeine Meßdaten	24
II. Heparinisierte Hundesäuglinge (Gruppe II)	26
1. Gerinnungsphysiologische Meßdaten	26
2. Allgemeine Meßdaten	30
D. DISKUSSION	32
I. Veränderungen im Blutgerinnungssystem beim ausgewachsenen Organismus	32
II. Veränderungen im Blutgerinnungssystem bei Hundesäuglingen	34
1. Nicht heparinisierte Tiere (Gruppe I)	34
2. Heparinisierte Tiere (Gruppe II)	37

	Seite
III. Die Ursachen der DIC	39
1. Mechanische Faktoren	39
2. Entleerung der Blutspeicher	40
3. Blockade des retikulo-endothelialen Systems (RES)	40
4. Wirkung von Endotoxinen	41
5. Intravasale Hämolyse	42
6. Hormone	43
7. Sauerstoffschuld	44
8. Azidose	44
E. ZUSAMMENFASSUNG	48
F. LITERATUR	50

A. EINLEITUNG

Es liegen viele detaillierte Studien über Veränderungen des Blutgerinnungssystems während eines experimentell ausgelösten hämorrhagischen Schocks bei verschiedenen Tierarten vor (HARDAWAY u. Mitarb., 1966; LASCH u. Mitarb., 1966; RUTHERFORD u. Mitarb., 1966; BROERSMA u. Mitarb., 1969). Dieselben Veränderungen sind auch beim Menschen im hämorrhagischen Schock beobachtet worden (ATTAR u. Mitarb., 1966; HARDAWAY, 1966).

Sie sind Folge der gestörten Mikrozirkulation, die durch den Blutverlust bedingt ist. Das Ausmaß der Veränderungen ist von großer Bedeutung für den Ausgang des hämorrhagischen Schocks.

HARDAWAY (1969) unterteilt den hämorrhagischen Schock in zwei Phasen:

Phase I: Sie beinhaltet drei Stadien. Der Vasokonstriktion mit Zentralisation des Kreislaufs im ersten Stadium folgt im zweiten eine Vasodilatation, die mit einer Strömungsverlangsamung des Blutes in der Peripherie einhergeht. Das hat eine verminderte Sauerstoffversorgung der betroffenen Gebiete zur Folge. Dies führt wiederum zu anaerober Glykolyse mit Milchsäureanhäufung vor allem in der Endstrombahn.

Die lokal gestörte Blutströmung zusammen mit der lokalen Hypoxämie und Azidose führen über eine Aktivierung des plasmatischen Blutgerinnungssystems zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes. Versagen die Mechanismen,

die für die Aufrechterhaltung der Eukoagulabilität verantwortlich sind (LASCH, 1970), so kommt es im dritten Stadium zu einer disseminierten intravasalen Koagulation (DIC). Diese hat für den weiteren Schockverlauf zwei wichtige Konsequenzen: Erstens führt sie durch den Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren zu einer Hyperkoagulabilität des Blutes (Verbrauchskoagulopathie nach LASCH u. Mitarb., 1961), die eine manifeste hämorrhagische Diathese zur Folge haben kann. Zweitens verschlechtert sie durch die Verlegung der Kapillaren durch Mikrothromben die Gewebsperfusion, so daß es infolge der weiter zunehmenden Azidose zum Zusammenbruch des Stoffwechsels kommt.

Phase II: Während der Schock bis zu diesem Stadium noch als reversibel gilt, ist er in der Phase II, die sich durch Organnekrosen mit Ausfall der entsprechenden Funktion auszeichnet, irreversibel und führt zum Tode. NEUHOF und GLASER (1969) haben gezeigt, daß beim hämorrhagischen Schock die Entwicklung der DIC parallel zur eingegangenen Sauerstoffschuld in der Peripherie verläuft. Der Schock ist irreversibel, wenn eine bestimmte Sauerstoffschuld überschritten wird.

Im Experiment sterben die meisten Tiere an den Folgen des Schocks, selbst wenn die entzogene Blutmenge nach einer gewissen Schockdauer wieder reinfundiert wird. Bei der Sektion der Tiere finden sich zahlreiche Mikrothromben und Organnekrosen, die als Zeichen bzw. als Folge der DIC zu werten sind.

Verhindert man die DIC durch Heparinisierung der Tiere vor dem hämorrhagischen Schock, so entfallen mit der DIC auch deren Folgeerscheinungen, und die Überlebensrate liegt deutlich höher (CROWELL und READ, 1955; HARDAWAY u. Mitarb., 1962).

Der hämorrhagische Schock führt jedoch nicht nur zu Veränderungen im Gerinnungssystem, sondern nimmt auch entscheidenden Einfluß auf andere Organfunktionen und Stoffwechselprozesse. So werden z.B. das Herz- und Kreislaufsystem, die Lungenfunktion, die Nebennierenrinde und das Nebennierenmark sowie der Säure-Basen- und Elektrolythaushalt beeinflusst (ROSENBERG u. Mitarb., 1961; SCHMIDT, 1969; HOLLMANN, 1971).

Durch Untersuchungen an Hundesäuglingen, bei denen ein standardisierter hämorrhagischer Schock erzeugt wurde, hat HOLLMANN (1971) nachgewiesen, daß zahlreiche Funktionsstörungen erheblich von denen bei ausgewachsenen Hunden abweichen.

Im Rahmen dieser Untersuchungen werden in der vorliegenden Arbeit die Blutgerinnungsverhältnisse vor und während des hämorrhagischen Schocks bei nicht heparinisierten und bei heparinisierten Hundesäuglingen untersucht.

Ziel dieser Arbeit ist es festzustellen, welche Veränderungen im Blutgerinnungssystem und welche Abweichungen im Vergleich zu ausgewachsenen Tieren eintreten. Außerdem soll untersucht werden, ob durch Heparinisierung und damit Verhinderung der DIC eine Erhöhung der Schocktoleranz und der Überlebensrate zu erzielen ist.

B. METHODIK

I. Versuchstiere und Versuchsanordnung

Die Untersuchungen werden an neun Bastardhundesäuglingen im Alter von 14-30 Tagen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 1071 ± 165 g durchgeführt. Es werden zwei Gruppen gebildet.

I : Fünf Tiere erhalten kein Heparin.

II: Vier Tiere erhalten Heparin-Na in einer Dosis von 10 mg/kg. Das Heparin wird 10 Min. vor Beginn des Blutentzuges i.v. appliziert.

Die Hundesäuglinge werden mit Fluothane^R/Lachgas oberflächlich narkotisiert. Die Fluothanekonzentration beträgt 0,5-0,7 Vol.%. Während der hypovolämischen Schockphase kann die Fluothanekonzentration häufig unter 0,5 Vol.% gehalten oder ganz abgestellt werden. Das Verhältnis des Sauerstoff-Lachgas-Gemisches beträgt 1:3. Die Tiere werden intubiert und atmen spontan im halboffenen System.

Die Tiere befinden sich während des Experimentes in einem Inkubator (Fa. Draeger/Lübeck, Modell 650) bei einer Temperatur von 37°C und einer Luftfeuchtigkeit von 100%.

Der hämorrhagische Schock wird bei den heparinisierten Tieren nach dem von WIGGERS (1943)(s. HUIZENGA; Abb. 2) angegebenen und von SCHMIER (1965)(s. BRAASCH) modifizierten Modell erzeugt. Für die Experimente an nicht heparinisierten Tieren ist eine weitere Modifikation notwendig (HOLLMANN, 1971).

Bei den Hundesäuglingen der Gruppe I wird für die Registrierung des zentralen Venendruckes und für die Entnahme des zentralvenösen Blutes ein Polyäthylenkatheter über eine V. femoralis in die V. cava eingeführt. Der Blutentzug und die Registrierung des arteriellen Druckes erfolgen über die linke A. carotis communis, wobei der Katheter in die Aorta descendens vorgeschoben wird. Als Empfänger des Blutes, das dem Versuchstier zur Erzeugung des Schocks entzogen wird, dient ein junger Hund. Diesem wird ein Katheter in eine A. carotis communis eingebunden. Beide arteriellen Katheter werden durch einen Dreiweghahn miteinander gekoppelt. Katheter und Dreiweghahn sind silikonisiert. Zwischen der Arterie des Versuchstieres und dem Dreiweghahn befindet sich im Nebenschluß ein Statham-Druckwandler für die fortlaufende Registrierung des arteriellen Druckes (Abb. 1).

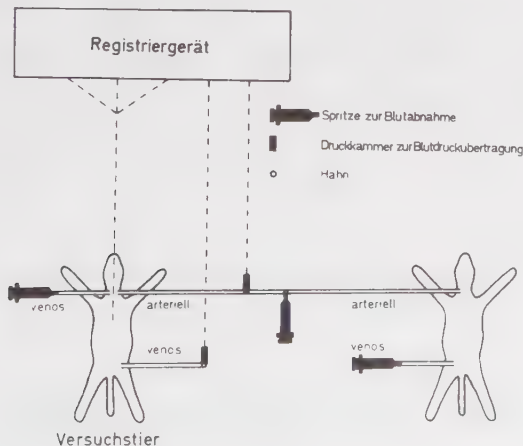


Abb. 1: Schema der Versuchsanordnung bei den nicht heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe I).

Der Blutentzug wird mit Einmalspritzen vorgenommen und erfolgt mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/kg/Min., bis ein arterieller Mitteldruck von 40 mm Hg erreicht ist. Dieser Zeitpunkt wird als 0-Zeit bezeichnet. Der arterielle Mitteldruck von 40 mm Hg wird aufrechterhalten. Im Stadium der Vasokonstriktion werden die Tiere bis zu einem Maximum der Blutabgabe weiter entblutet. Im Stadium der Vasodilatation muß ihnen zur Aufrechterhaltung des Druckes von 40 mm Hg wieder Blut in ihren Kreislauf zurückgegeben werden. Sobald die Tiere 30% des maximal abgegebenen Blutvolumens zurückerhalten haben, wird das restliche abgegebene Blutvolumen ebenfalls mit 2 ml/kg/Min. reinfundiert.

Die Polyäthylenkatheter werden in Abständen von ca. 3 Min. mit 5%iger Glukoselösung gespült, um nicht mit Gerinnseln zu verstopfen.

Nach der Rückblutung werden die Tiere in oberflächlicher Narkose bei liegenden Kathetern 2 Std. nachbeobachtet.

Danach werden die Katheter ausgebunden. Es wird ein langsam registrierendes EKG-Gerät angeschlossen, um die Überlebenszeit zu bestimmen.

Abb. 2: Schema der Versuchsanordnung bei den heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe II).
A = Windkessel, B = graduiertes und geeichtes Blutreservoir, C = Statham-Druckwandler.

Abb. 3: Schema der Versuchsanordnung bei den heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe II).

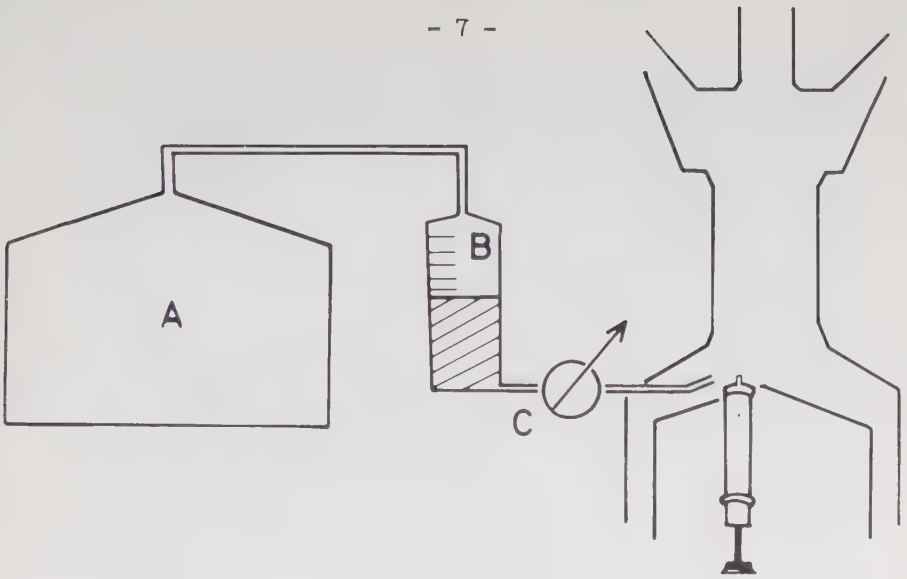
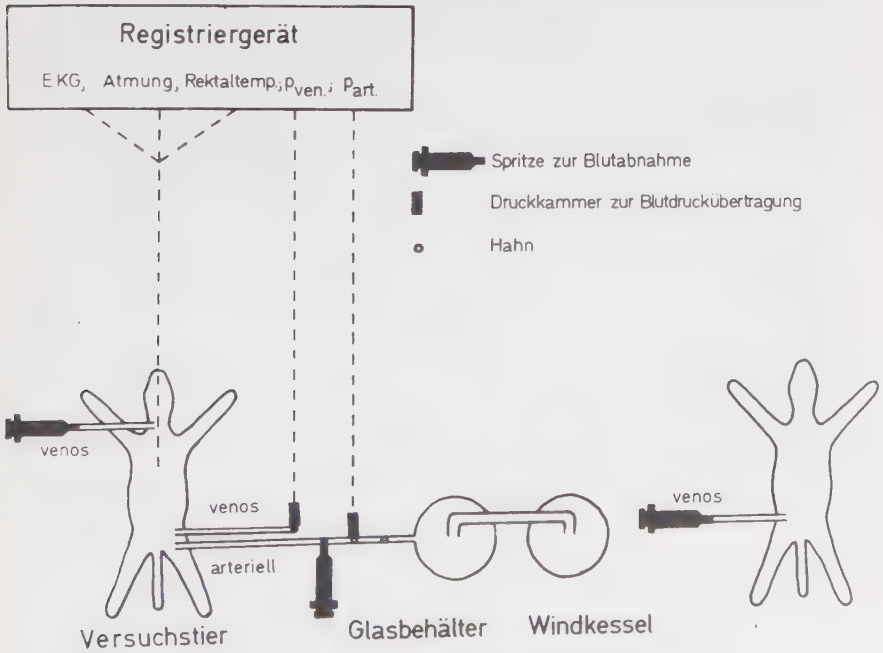


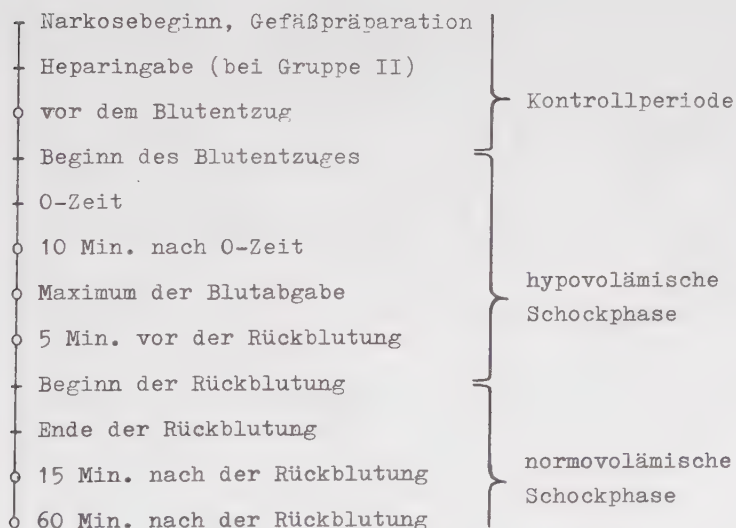
Abb. 2 (oben) und Abb. 3 (unten)



Bei den Hundesäuglingen der Gruppe II werden für den Blutentzug, die arterielle und zentralvenöse Druckmessung, für die Blutentnahmen und die Substitution dieser Blutmengen Polyäthylenkatheter in jeweils eine A. und V. femoralis sowie in die rechte V. jugularis eingebunden. Die Registrierung des arteriellen Druckes und der Blutentzug erfolgen über die Femoralarterie. Die Tiere werden ebenfalls mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/kg/Min. in ein Vorratsgefäß (100 ml Inhalt) entblutet. Die Temperatur dieses doppelwandigen Vorratsgefäßes wird über ein Wasserbad mit Thermostat und Umwälzpumpe auf 38°C gehalten. Es steht mit einem Windkessel von 10 l Inhalt in Verbindung (Abb. 2 und 3). Das extrakorporale Blutvolumen wird an dem graduierten Vorratsgefäß abgelesen. Die Sedimentierung des Blutes wird durch einen Magnetrührer verhindert.

Nachdem bei dem Blutentzug der arterielle Mitteldruck von 40 mm Hg erreicht ist, geben die Tiere als Folge der Vasokonstriktion bis zu einem Maximum weiter Blut in das Vorratsgefäß ab. Anschließend nehmen sie über das offene System - Windkessel-Blutreservoir-Arteria femoralis - wieder Blut in den Kreislauf zurück. Die Rückblutung erfolgt unter Druckerhöhung im Windkessel wieder mit 2 ml/kg/Min. Diese Tiere werden wie die der Gruppe I nachbeobachtet.

Für die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen werden bei den Tieren der Gruppe I bei jeder Blutentnahme 2,5 ml, bei den Tieren der Gruppe II je 1,5 ml zentralvenöses Blut zu folgenden Zeiten entnommen: in der Kontrollperiode vor dem Blutentzug, 10 Min. nach O-Zeit, auf dem Maximum der Blutabgabe und 5 Min. vor der Rückblutung sowie 15 und 60 Min. nach der Rückblutung (Tab. 1). Die entzogenen Blutmengen werden von einem jungen Spendertier quantitativ ersetzt.



Tab. 1: Zeitlicher Ablauf des hämorrhagischen Schocks (schematisch; o = Blutentnahme).

II. Messungen

1. Gerinnungsuntersuchungen

Für die Blutentnahmen werden Einmalspritzen benutzt.

Bei den Tieren der Gruppe I beträgt das Verhältnis 3,8%iger Natriumzitratlösung zu Nativblut 1:5, bei den heparinisierten Tieren 1:10.

Die Thrombozyten werden sofort nach der Blutentnahme ausgezählt. Das Zitratblut für die übrigen Untersuchungen wird 10 Min. bei 3000 UpM zentrifugiert, das überstehende Plasma abpipettiert und bei -22°C in Plastikröhrchen eingefroren, und zwar in je zwei Portionen, um eine Aktivitätsänderung der unstabilen Faktoren durch mehrmaliges Auftauen und Einfrieren zu verhindern.

a) Screening Tests

Für die Zählung der Thrombozyten benutzen wir die Methode nach DERLATH (1956). Es werden Doppelbestimmungen durchgeführt.

Die Thromboplastinzeit wird mit der Einphasenmethode nach QUICK (1935/36) gemessen.

Die partielle Thromboplastinzeit (PTT) wird nach der von LONGDELL u. Mitarb. (1953) angegebenen Methode bestimmt.

Für die semiquantitative Bestimmung des Fibrinogens (Faktor I) wird eine modifizierte Hitzefibrin-Mikromethode nach SEARCY u. Mitarb. (1967) verwendet: Plasma wird in Mikropipetten (125 mm, 20 μl) aufgezogen. Die Mikropipette wird an einem Ende zugeschmolzen, 3 Min. in ein Wasserbad von $56-60^{\circ}\text{C}$ gestellt und danach 20 Min. in einer Urin-zentrifuge bei 3400 UpM zentrifugiert. Die Höhe des abzentrifugierten Niederschlages wird gemessen.

Die Thrombinzeit wird bei den Tieren der Gruppe II zur Kontrolle auf ausreichende Heparinisierung nach der bei SCHWICK und STÖRIKO (1966) angegebenen Methode bestimmt.

b) Quantitative Tests

Die Aktivitäten des Prothrombins (Faktor II) und des Proakzelerins (Faktor V) werden nach der von SCHULTZE und SCHWICK (1953) angegebenen Einphasenmethode jeweils in Doppelbestimmungen gemessen.

Da die Aktivität des antihämophilen Globulins A (Faktor VIII) beim Hund höher liegt als beim Menschen (HATHAWAY u. Mitarb., 1964), muß die von GEIGER u. Mitarb. (1955) angegebene Methode modifiziert werden: Das Zitratplasma wird 1:4 mit Pufferlösung verdünnt.

c) Reagenzien

Für die Gerinnungsuntersuchungen werden die folgenden Reagenzien verwendet:

Aqua bidestillata

CaCl₂-Lösung, 0,025 M⁺

Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung (pH 7,6)⁺

Gerinnungsfaktor II- bzw. V-Testbesteck⁺

Hämophilie-A-Patienten-Zitratplasma

Humantrockenthrombozyten⁺

NaCl-Lösung, 0,9%

Normales Humanserum⁺

Novocainlösung, 3%^o

PTT-Reagenz⁺

Test-Thrombin⁺

Thrombokinase aus Kaninchenhirn⁺

/ ⁺Fa. Behring/Marburg-Lahn

^oFa. Hoechst/Frankfurt-Main

2. Allgemeine Messungen

Der arterielle Druck wird mittels eines Statham-Druckwandlers⁺ gemessen; die Herzfrequenz ergibt sich aus der Ableitung des EKG. Beide Größen werden fortlaufend registriert.

Das extrakorporale Blutvolumen wird während der hypovolämischen Phase notiert.

Die Bestimmung des Hämatokrit erfolgt mit der Mikromethode nach WINTROBE (1952).

Der arterielle und venöse Säure-Basen-Status wird mit dem Combi-Analysator U (Fa. Eschweiler) gemessen.

3. Berechnungen

Wie die Untersuchungen zeigen, fällt bei den Hündesäuglingen der Hämatokrit während der oligämischen Phase des Schocks stark ab, d.h. es setzt eine erhebliche Hämodilution durch den Einstrom extravasaler Flüssigkeit in den Intravasalraum ein. Diese Flüssigkeit ist eiweißarm, sie enthält nach ULLRICH (1967) ca. 1% Proteine, die fast ausschließlich der Albuminfraktion angehören. Da mit Ausnahme des Prothrombins sämtliche Gerinnungsfaktoren keine Albumine sind (OHLER, 1971), kann mit dem Flüssigkeitseinstrom nur Prothrombin in sehr geringen Mengen ins Gefäßsystem gelangen.

Die Zuführung der gering eiweißhaltigen Lymphe über den Ductus thoracicus ins Blut ist im Schock unbedeutend (COPE und LITWIN, 1962).

⁺Statham Laboratories Inc. Hato Rey - Puerto Rico

Wie POWERS u. Mitarb. (1947) und RUTHERFORD u. Mitarb. (1966) berichten, verläuft die Verminderung der Proteine im Plasma zu der des Hämatokrit kurz nach einem Blutverlust annähernd parallel.

Die eingeströmte Flüssigkeit darf als nahezu thrombozyten- und gerinnungsfaktorenfreie Verdünnungsflüssigkeit des Blutes angesehen werden.

a) Berechnung der Thrombozytenzahlen

Das Blut und damit auch die Thrombozyten werden durch die extravasale Flüssigkeit um den Faktor $\frac{Hk}{Hk_a}$ verdünnt (Hk = Hämatokrit einer Blutprobe nach dem Blutentzug, Hk_a = Hämatokrit am Anfang vor dem Blutentzug).

Eine weitere Verdünnung erfolgt durch das bei der Blutentnahme zugefügte Na-Zitrat (1:5 bei Gruppe I und 1:10 bei Gruppe II).

Durch Multiplikation der in der Zählkammer ermittelten Thrombozytenzahl mit dem Umrechnungsfaktor $\frac{Hk_a}{Hk} \times \frac{5}{4}$ bzw. $\frac{Hk_a}{Hk} \times \frac{10}{9}$ wird die Verdünnung berücksichtigt.

Mit diesem Umrechnungsfaktor erhält man die Thrombozytenzahlen, die die Blutproben ohne körpereigene Hämodilution und ohne Zusatz von Na-Zitrat ^{ent} erhalten würden.

b) Berechnung der Plasmafaktoren

Bei den Ergebnissen der Gerinnungsuntersuchungen werden in den Tabellen und Diagrammen jeweils zwei Werte angegeben. Der erste entspricht der im Plasma ermittelten Größe, der zweite bringt den Einfluß der Hämodilution auf diese Größe zum Ausdruck. Zur Erklärung dienen die folgenden schematischen Abbildungen (Abb. 4-6).

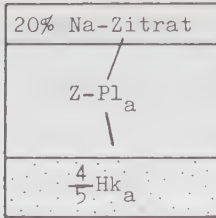


Abb. 4

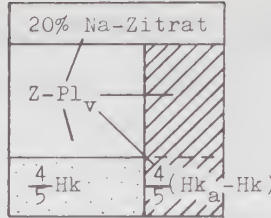


Abb. 5

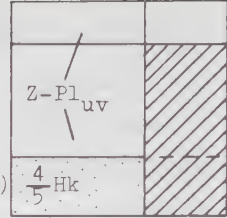


Abb. 6

Abb. 4-6: Schematische Darstellung verschiedener Blutproben. Verhältnis Zitrat : Blut = 1:5 (Gruppe I). Quadratfläche ohne 20% Na-Zitrat = Nativblut, getrennt in Plasma und Hämatokrit. Punktierte Fläche = Hämatokrit im Zitratblut. Schraffierte Fläche = die infolge des Blutentzuges aus dem Extravasalarraum eingeströmte Flüssigkeit.

Abb. 4: $Z-Pl_a$ = Zitratplasma in der Kontrollperiode.
 Hk_a = Hämatokrit in der Kontrollperiode.

Abb. 5: $Z-Pl_v$ = Zitratplasma nach dem Blutentzug, durch extravasale Flüssigkeit verdünnt. Hk = Hämatokrit nach dem Blutentzug.

Abb. 6: Blutprobe wie in Abb. 5. $Z-Pl_{uv}$ = durch extravasale Flüssigkeit nicht verdünnter Zitratplasmaanteil.

Im Zitratblut (1:5) der Blutprobe in der Kontrollperiode beträgt der Hämatokrit $\frac{4}{5}$ des im Nativblut gemessenen Hämatokrit Hk_a , also $\frac{4}{5}Hk_a$; der Zitratplasmaanteil ist $Z-Pl_a = 100\% \text{ Zitratblut} - \frac{4}{5}Hk_a$.

Im Zitratblut (1:5) einer Blutprobe nach dem Blutentzug beträgt der Hämatokrit $\frac{4}{5}$ des im Nativblut gemessenen Hämatokrit Hk , also $\frac{4}{5}Hk$; der verdünnte Zitratplasmaanteil ist

$Z-Pl_v = 100\% \text{ verdünntes Zitratblut} - \frac{4}{5}Hk$.

Durch den Flüssigkeitseinstrom wird im Zitratblut das Verhältnis von Zitratplasma zu Hämatokrit gegenüber der ersten Blutprobe vergrößert, d.h. bei einer verdünnten Blutprobe zeigt sich nach dem Zentrifugieren ein höherer Überstand von Zitratplasma als bei einer Blutprobe, die vor dem Blutentzug entnommen wurde.

Theoretisch ist jedoch in der verdünnten Blutprobe das Verhältnis von unverdünntem Zitratplasma - d.h. bei demselben Verhältnis von Zitratmenge zu Nativplasma wie bei der ersten Blutprobe - $Z-Pl_{uv}$ zu Hämatokrit gegenüber der ersten Blutprobe nicht vergrößert, sondern genauso groß wie bei der Blutprobe vor dem Blutentzug, da die einströmende Flüssigkeit die Konzentration der Plasmabestandteile ebenso vermindert wie die Konzentration der zellulären Elemente des Blutes; es ist also

$$\frac{Z-Pl_{uv}}{\frac{4}{5}Hk} = \frac{Z-Pl_a}{\frac{4}{5}Hk_a} \quad (\text{vgl. Abb. 4 und 6})$$

$$Z-Pl_{uv} = 100 \frac{Hk}{Hk_a} - \frac{4}{5}Hk.$$

Der Umrechnungsfaktor (UF) beträgt bei Gruppe I

$$UF = \frac{Z-Pl_v}{Z-Pl_{uv}} = \frac{Hk_a(1000 - 8Hk)}{Hk(1000 - 8Hk_a)} = \frac{Hk_a(125 - Hk)}{Hk(125 - Hk_a)}.$$

Bei Zitratplasma der Konzentration 1:10 ist der Faktor

$$UF = \frac{Z-Pl_v}{Z-Pl_{uv}} = \frac{Hk_a(1000 - 9Hk)}{Hk(1000 - 9Hk_a)}.$$

Mit diesem Umrechnungsfaktor erhält man die Aktivitäten, die man im Zitratplasma einer Blutprobe messen würde, wenn das Blut während der Oligämie nicht durch Flüssigkeitseinstrom verdünnt worden wäre und wenn sich das Verhältnis Zitrat : Plasma nicht geändert hätte.

C. ERGEBNISSE

I. Hundesäuglinge ohne Heparin (Gruppe I)

1. Gerinnungsphysiologische Meßdaten (Tab. 2 und 2a)

a) Screening Tests

Setzt man die Thrombozytenwerte der Kontrollperiode gleich 100%, so fallen sie kontinuierlich auf 27% des Ausgangswertes 5 Min. vor der Rückblutung und auf 22% 15 Min. nach der Rückblutung ab.

Wird die Hämodilution berücksichtigt, so zeigen die Thrombozyten zunächst einen Anstieg auf 121%, um erst danach rapide auf 24% des Ausgangswertes abzufallen (Abb. 7).

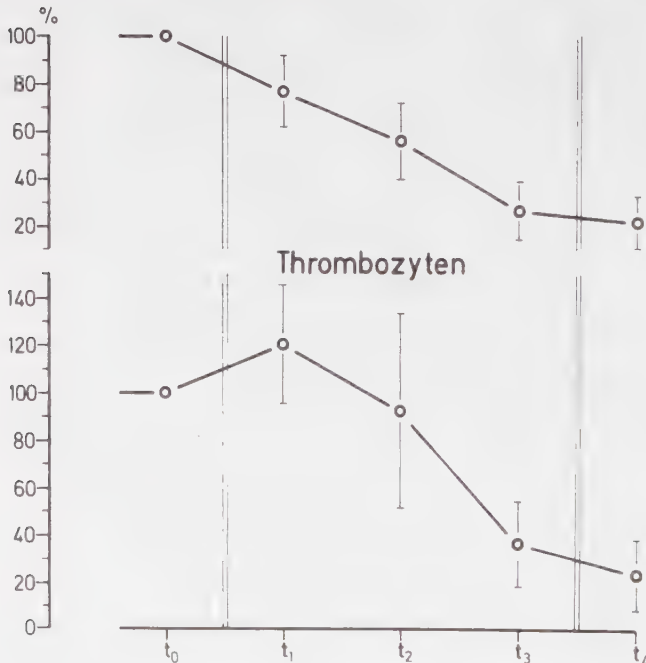


Abb. 7: Mittelwerte der Thrombozyten bei Gruppe I ($n = 5$).
Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

Die Thromboplastinzeit fällt während der Oligämie auf 72, 63 und 47% des Ausgangswertes ab, in der Normovolämie weiter auf 38%.

Die Umrechnung auf die Hämodilution zeigt bei den einzelnen Tieren kein einheitliches Verhalten der Thromboplastinzeit (Abb. 8).

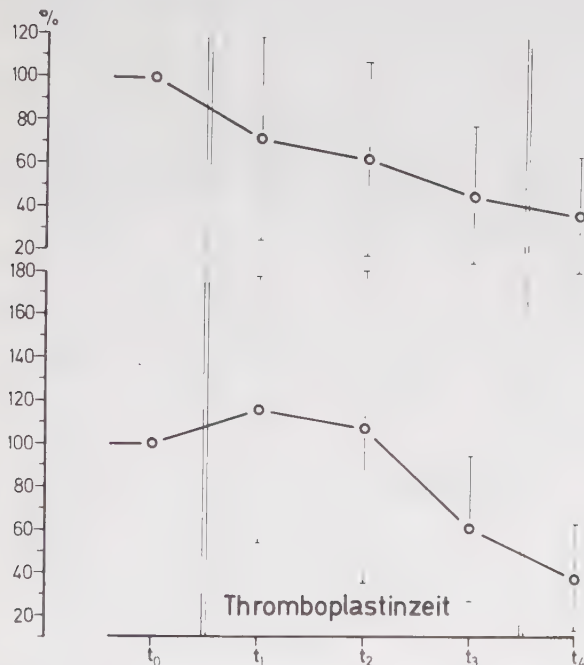


Abb. 8: Mittelwerte der Thromboplastinzeit bei Gruppe I (n=5). Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

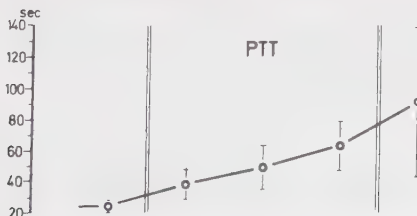


Abb. 9: Mittelwerte der partiellen Thromboplastinzeit bei Gruppe I (n=4).

Die PTT verlängert sich von 24 Sek. auf 38, 49 und 63 Sek. während der oligämischen Schockphase und auf 91 Sek. nach der Rückblutung (Abb. 9).

Der Fibrinogengehalt fällt gleich nach dem Blutentzug auf 72% des Ausgangswertes. Er bleibt bis zur maximalen Blutabgabe auf diesem Niveau und steigt 5 Min. vor der Reinfusion auf 76% und 15 Min. nach der Reinfusion auf 78% geringfügig an.

Die Berücksichtigung der Blutverdünnung zeigt einen Fibrinogenspiegel über dem Ausgangsniveau, der danach bei den einzelnen Tieren verschieden stark abfällt (Abb. 10)

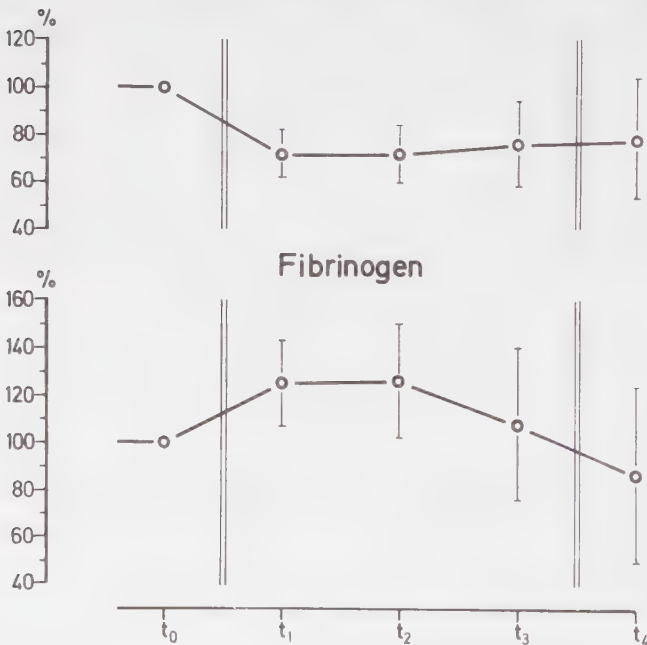


Abb. 10: Mittelwerte des Fibrinogengehaltes bei Gruppe I (n=5). Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

b) Quantitative Tests

Die Aktivität des Prothrombins (Faktor II) fällt während der Oligämie kontinuierlich auf 72, 63 und 57% sowie 15 Min. nach der Reinfusion auf 53% des Ausgangswertes ab. Bei Berücksichtigung der Hämodilution steigt die Prothrombinaktivität auf 125% des Ausgangswertes an. Im Anschluß daran fällt sie ständig bis auf 57% (Abb. 11).

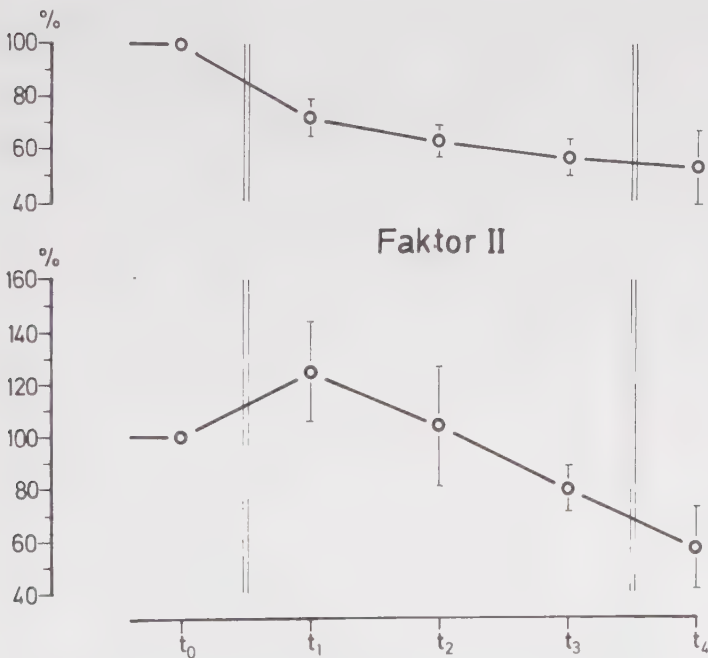


Abb. 11: Mittelwerte der Faktor II-Aktivität bei Gruppe I (n=5). Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

Die Aktivität des Proakzelerins (Faktor V) zeigt einen nahezu parallelen Verlauf zu der des Prothrombins. Sie fällt während der Oligämie auf 68, 51 und 40% sowie nach der Rückblutung auf 32% des Ausgangswertes ab. Auch bei der Umrechnung kommt es zunächst zu einer Aktivitätszunahme. Es folgt dann eine rasche Aktivitätsverminderung auf 34% des Ausgangswertes (Abb. 12).

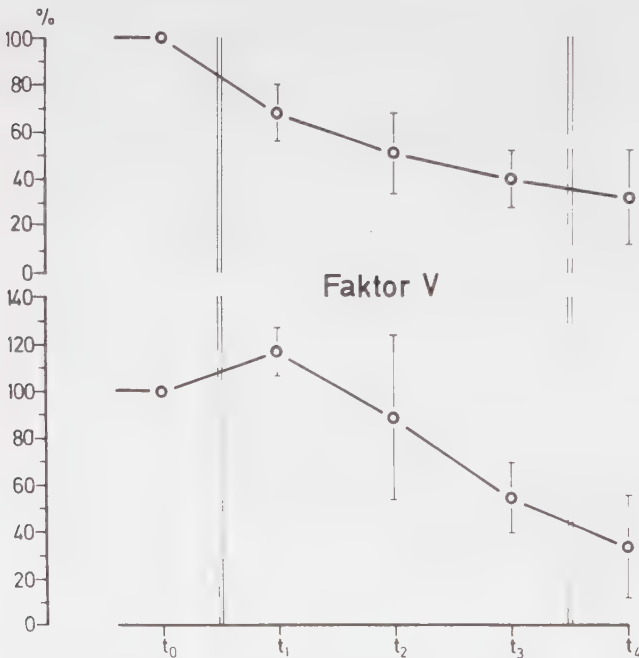


Abb. 12: Mittelwerte der Faktor V-Aktivität bei Gruppe I (n=5). Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

Die Aktivität des antihämophilen Globulins A (Faktor VIII) sinkt ebenso stark ab wie die der Faktoren II und V, während der Oligämie auf 61, 45 und 32% und nach der Rückblutung auf 26% des Ausgangswertes. Die Berücksichtigung der Blutverdünnung zeigt ein unterschiedliches Verhalten des Faktor VIII bei den einzelnen Tieren (Abb. 13).

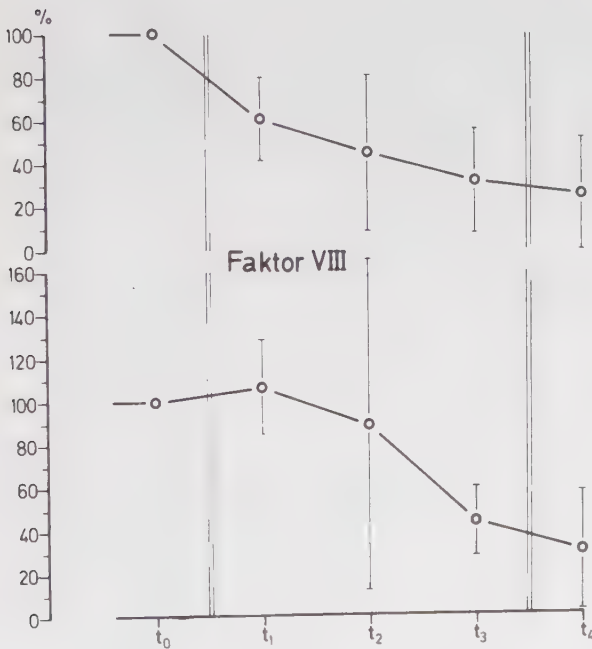


Abb. 13: Mittelwerte der Faktor VIII-Aktivität bei Gruppe I ($n=4$). Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

Tab. 2: Ergebnisse der Gerinnungstests bei nicht heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe I).

Tier Nr.	vor Blutentzug					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
<u>Globaltests</u>						
Thrombozyten %	100	100	100	100	100	100
Thromboplastinzeit %	100	100	100	100	100	100
PTT sec		18	26	25	27	24 $\pm$ 3
Fibrinogen %	100	100	100	100	100	100
<u>Quantitative Tests</u>						
Faktor II %	100	100	100	100	100	100
Faktor V %	100	100	100	100	100	100
Faktor VIII %		100	100	100	100	100

Tier Nr.	10 Min. nach O-Zeit					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
Thrombozyten %	62	78	69	73	102	77 $\pm$ 15
Thromboplastinzeit %	139	35	26	62	97	72 $\pm$ 47
PTT sec		25	50	40	37	38 $\pm$ 9
Fibrinogen %	81	71	56	81	71	72 $\pm$ 10
Faktor II %	76	73	64	66	82	72 $\pm$ 7
Faktor V %	74	67	52	62	83	68 $\pm$ 12
Faktor VIII %		47	46	65	85	61 $\pm$ 19

Tier Nr.	"Maximum"					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
Thrombozyten %	42	47	44	73	75	56 $\pm$ 16
Thromboplastinzeit %	125	20	21	62	89	63 $\pm$ 45
PTT sec.		35	65	40	57	49 $\pm$ 13
Fibrinogen %	67	66	88	81	59	72 $\pm$ 12
Faktor II %	68	52	62	66	66	63 $\pm$ 6
Faktor V %	66	30	35	62	61	51 $\pm$ 17
Faktor VIII %		12	18	65	85	45 $\pm$ 36

Tier Nr.	5 Min. vor Rückblutung					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
Thrombozyten %	16	35	42	15	29	27 $\pm$ 12
Thromboplastinzeit %	89	15	16	54	61	47 $\pm$ 32
PTT sec		50	80	48	72	63 $\pm$ 17
Fibrinogen %	59	66	96	96	63	76 $\pm$ 18
Faktor II %	60	46	56	61	63	57 $\pm$ 7
Faktor V %	40	26	31	58	44	40 $\pm$ 12
Faktor VIII %		8	22	65	31	32 $\pm$ 24

Tier Nr.	15 Min. nach Rückblutung					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
Thrombozyten %	19	29	38	11	13	22 $\pm$ 11
Thromboplastinzeit %	67	10	11	42	61	38 $\pm$ 27
PTT sec		110	150	45	60	91 $\pm$ 47
Fibrinogen %	44	92	100	96	58	78 $\pm$ 25
Faktor II %	53	43	41	52	76	53 $\pm$ 14
Faktor V %	23	14	15	51	56	32 $\pm$ 20
Faktor VIII %		6	16	65	18	26 $\pm$ 26

Tab. 2a: Ergebnisse der Gerinnungstests bei nicht heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe I). Berücksichtigung der Hämodilution.

Tier Nr.	vor Blutentzug					
	I	II	III	IV	V	$\bar{x}$
<u>Globaltests</u>						
Thrombozyten %	100	100	100	100	100	100
Thromboplastinzeit %	100	100	100	100	100	100
Fibrinogen %	100	100	100	100	100	100
<u>Quantitative Tests</u>						
Faktor II %	100	100	100	100	100	100
Faktor V %	100	100	100	100	100	100
Faktor VIII %		100	100	100	100	100

Tier Nr.	10 Min. nach O-Zeit					
	I	II	III	IV	V	$\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	87	111	149	120	140	121 ± 25
Thromboplastinzeit %	208	55	66	111	142	116 ± 62
Fibrinogen %	122	114	140	146	104	125 ± 18
Faktor II %	114	117	159	118	119	125 ± 19
Faktor V %	111	108	131	112	122	117 ± 10
Faktor VIII %		75	115	116	123	107 ± 22

Tier Nr.	"Maximum"					
	I	II	III	IV	V	$\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	51	78	65	120	150	93 ± 41
Thromboplastinzeit %	161	37	33	111	197	108 ± 73
Fibrinogen %	86	125	141	146	131	126 ± 24
Faktor II %	88	98	99	118	145	104 ± 23
Faktor V %	86	58	55	112	136	89 ± 35
Faktor VIII %		23	29	116	188	89 ± 79

Tier Nr.	5 Min. vor Rückblutung					
	I	II	III	IV	V	$\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	18	52	58	19	40	37 ± 18
Thromboplastinzeit %	97	26	24	73	83	61 ± 34
Fibrinogen %	65	112	144	131	88	108 ± 32
Faktor II %	66	78	85	82	88	80 ± 9
Faktor V %	44	44	46	79	62	55 ± 15
Faktor VIII %		14	34	87	43	44 ± 16

Tier Nr.	15 Min. nach Rückblutung					
	I	II	III	IV	V	$\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	16	31	47	12	14	24 ± 15
Thromboplastinzeit %	53	11	14	47	67	38 ± 25
Fibrinogen %	36	101	130	106	63	87 ± 37
Faktor II %	43	47	54	57	84	57 ± 16
Faktor V %	19	16	28	56	61	34 ± 22
Faktor VIII %		7	21	71	20	30 ± 28

2. Allgemeine Meßdaten (Tab. 3)

Bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 86 mm Hg wird der arterielle Mitteldruck durch den Blutentzug auf 40 mm Hg, entsprechend 46% des Ausgangswertes, gesenkt. Nach der Reinfusion des gesamten entzogenen Blutes beträgt er im Durchschnitt 29 mm Hg.

Die Herzfrequenz beträgt anfangs 215 Schläge/Min. Sie sinkt mit dem Blutentzug bei allen Tieren deutlich ab und bleibt dann fast konstant auf etwa 145 Schlägen/Min. Kurz vor dem Tode treten vermehrt Herzhrythmusstörungen auf.

Das entzogene Blutvolumen beträgt 10 Min. nach O-Zeit 42 ml/kg, das entspricht 42% des geschätzten Blutvolumens der Tiere. Auf dem Maximum der Blutabgabe sind es durchschnittlich 47 ml/kg und 5 Min. vor der Reinfusion 36 ml/kg. Der Hämatokrit fällt von 24 auf 15% oder auf 65% des Ausgangswertes. Vor der Rückblutung kommt es zu einem leichten Anstieg, und danach ist das anfängliche Niveau mit 23% bzw. 97% des Ausgangswertes fast wieder erreicht (Abb. 14). Das arterielle pH fällt vom Ausgangswert 7,40 gleichmäßig auf 6,55 15 Min. nach der Rückblutung ab. Im venösen Blut zeigt sich bereits 10 Min. nach O-Zeit eine schwere Azidose mit einem pH von 6,80. Bis 15 Min. nach der Rückblutung fällt das pH weiter auf 6,43 ab.

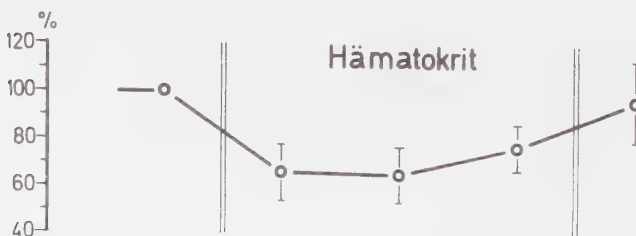


Abb. 14: Mittelwerte des Hämatokrit bei Gruppe I (n=5).

Tab. 3: Allgemeine Daten bei nicht heparinisierten
Hundesäuglingen (Gruppe I).

Tier Nr.	vor Blutentzug					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
Alter (Tage)	17	17	18	19	30	20 $\pm$ 6
Gewicht g	936	1080	1302	1520	1910	1350 $\pm$ 384
$\bar{p}$ art. mm Hg	72	84	96	88	92	86 $\pm$ 9
Herzfrequenz	245	200	225	225	175	214 $\pm$ 27
Hämatokrit %	28	29	24	20	19	24 $\pm$ 5
pH arteriell	7,37	7,37	7,45	7,44	7,37	7,40
pH venös	7,33	7,40	7,42	7,44	7,37	7,39

Tier Nr.	10 Min. nach O-Zeit					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	40	40	40	40	40 $\pm$ 6
Herzfrequenz	190	155	140	140	110	147 $\pm$ 29
Extrakorp. Blut ml/kg	35	32	50	42	50	42 $\pm$ 8
Hämatokrit %	20	20	11	12	14	15 $\pm$ 4
pH arteriell	7,11	7,15	7,24	7,04	7,20	7,15
pH venös	6,88	6,99	6,80	6,59	6,76	6,80

Tier Nr.	"Maximum"					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	40	40	40	40	40 $\pm$ 6
Herzfrequenz	170	140	130	140	150	146 $\pm$ 15
Extrakorp. Blut ml/kg	37	48	53	42	57	47 $\pm$ 8
Hämatokrit %	23	17	17	12	10	16 $\pm$ 5
pH arteriell	6,96	7,10	6,88	7,04	7,08	7,01
pH venös	6,75	7,01	6,61	6,59	6,72	6,74

Tier Nr.	5 Min. vor Rückblutung					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	40	40	40	40	40 $\pm$ 6
Herzfrequenz	150	30	125	160	0	93 $\pm$ 73
Extrakorp. Blut ml/kg	26	30	38	29	57	36 $\pm$ 10
Hämatokrit %	26	19	17	16	14	18 $\pm$ 5
pH arteriell	6,71	6,82	6,67	6,73	6,98	6,78
pH venös	6,54	6,55	6,43	6,46	6,48	6,49

Tier Nr.	15 Min. nach Rückblutung					$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	V	
$\bar{p}$ art. mm Hg	17	70	20	0	38	29 $\pm$ 27
Herzfrequenz	60	120	52	0	11	46 $\pm$ 50
Hämatokrit %	31	27	20	18	17	23 $\pm$ 6
pH arteriell		6,55	6,47	6,64		6,55
pH venös	6,41	6,40	6,35	6,50	6,48	6,43
Hypovolämie min	92	126	137	68	98	104 $\pm$ 28
Überlebenszeit min	15	55	38	10	20	28 $\pm$ 19

II. Heparinisierte Hundesäuglinge (Gruppe II)

1. Gerinnungsphysiologische Meßdaten (Tab. 4 und 4a)

Während der Oligämie fallen die Thrombozytenwerte vom Maximum der Blutabgabe an allmählich ab. Sie betragen 100, 97 und 81% und 15 Min. nach der Reinfusion 55% des Ausgangswertes. 1 Std. nach der Reinfusion ist ein geringer Anstieg zu verzeichnen (59%).

Bei Berücksichtigung der Hämodilution kommt es zu einem leichten Anstieg bis zum Maximum der Blutabgabe, dann bis 15 Min. nach der Rückblutung zu einem Abfall auf 55%. 60 Min. nach der Rückblutung zeigt sich ein leichter Anstieg (Abb. 15).



Abb. 15: Mittelwerte der Thrombozyten bei Gruppe II (n=4).
Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

Das Fibrinogen fällt mit dem Blutentzug auf 86, 82 und 87%. 15 Min. und 1 Std. nach der Rückblutung steigt das Fibrinogen wieder auf 92 bzw. 93% des Ausgangswertes an. Bei der Umrechnung schwanken die Fibrinogenwerte um den Ausgangswert (Abb. 16).

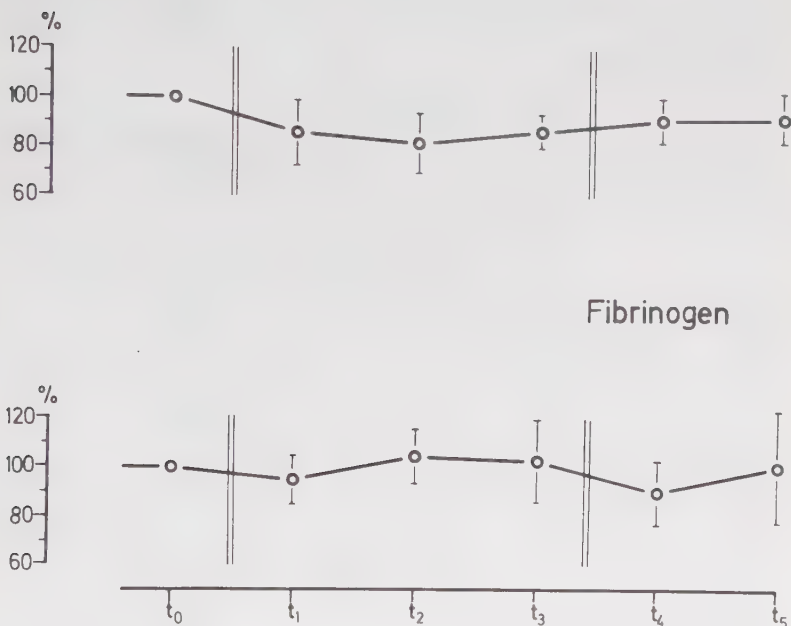


Abb. 16: Mittelwerte des Fibrinogengehaltes bei Gruppe II (n=4). Oben: Gemessene Werte. Unten: Werte bei Berücksichtigung der Hämodilution.

Die Thrombinzeit beträgt vor der Heparin-gabe im Mittel 12,6 Sek., danach stets mehr als 5 Min.

Tab. 4: Ergebnisse der Gerinnungstests bei heparinisierten Hündesäuglingen (Gruppe II).

Tier Nr.	vor Blutentzug				$\bar{x}$
	I	II	III	IV	
Thrombozyten %	100	100	100	100	100
Fibrinogen %	100	100	100	100	100
Thrombinzeit sec	12,0	11,7	13,3	13,3	12,6

Tier Nr.	10 Min. nach O-Zeit				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
Thrombozyten %	88	124	106	82	100 ± 19
Fibrinogen %	68	100	90	87	86 ± 13
Thrombinzeit min	>5	>5	>5	>5	>5

Tier Nr.	"Maximum"				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
Thrombozyten %	106	147	56	80	97 ± 39
Fibrinogen %	68	96	80	82	82 ± 12
Thrombinzeit min	>5	>5	>5	>5	> ⁵

Tier Nr.	5 Min. vor Rückblutung				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
Thrombozyten %	78	147	49	51	81 ± 46
Fibrinogen %	83	96	80	87	87 ± 7
Thrombinzeit min	>5	>5	>5	>5	>5

Tier Nr.	15 Min. nach Rückblutung				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
Thrombozyten %	70	68	35	46	55 ± 17
Fibrinogen %	80	96	90	102	92 ± 2
Thrombinzeit min	>5	>5	>5	>5	>5

Tier Nr.	60 Min. nach Rückblutung				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
Thrombozyten %	80	82	23	51	59 ± 28
Fibrinogen %	87	107	85	92	93 ± 10
Thrombinzeit min	>5	>5	>5	>5	>5

Tab. 4a: Ergebnisse der Gerinnungstests bei heparinierten Hundesäuglingen (Gruppe II). Berücksichtigung der Hämodilution.

Tier Nr.	vor Blutentzug				
	I	II	III	IV	$\bar{x}$
Thrombozyten %	100	100	100	100	100
Fibrinogen %	100	100	100	100	100

Tier Nr.	10 Min. nach O-Zeit			
	I	II	III	IV $\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	106	130	148	91 119 ± 25
Fibrinogen %	85	105		95 95 ± 10

Tier Nr.	"Maximum"			
	I	II	III	IV $\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	159	161	70	88 120 ± 47
Fibrinogen %	116	105	108	89 105 ± 11

Tier Nr.	5 Min. vor Rückblutung			
	I	II	III	IV $\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	106	161	49	56 93 ± 52
Fibrinogen %	120	105	80	105 103 ± 17

Tier Nr.	15 Min. nach Rückblutung			
	I	II	III	IV $\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	77	71	30	43 55 ± 22
Fibrinogen %	92	100	72	97 90 ± 13

Tier Nr.	60 Min. nach Rückblutung			
	I	II	III	IV $\bar{x} \pm 2s$
Thrombozyten %	91	99	23	48 65 ± 36
Fibrinogen %	104	133	85	83 101 ± 23

2. Allgemeine Meßdaten (Tab. 5)

Der arterielle Mitteldruck wird durch den Blutentzug von 70 auf 40 mm Hg, entsprechend 58% des Ausgangsdruckes, gesenkt. 15 Min. nach der Reinfusion beträgt er 50 mm Hg, 1 Std. danach 34 mm Hg.

Nach dem Blutentzug fällt die Herzfrequenz von 195 auf 165 Schläge/Min. Dann bleibt sie bis zum Ende fast konstant. Die extrakorporale Blutmenge beträgt 10 Min. nach 0-Zeit 30 ml/kg, das sind etwa 30% des Gesamtvolumens. Bis zum Maximum steigt die Abgabe auf 37 ml/kg, 5 Min. vor der Rückblutung sind es 23 ml/kg.

Der Hämatokrit fällt von 26 auf 22% oder auf 78% des Ausgangswertes ab. Auf dem Maximum und 5 Min. vor der Rückblutung steigt er wieder langsam an. 15 Min. nach der Reinfusion erreicht er wieder den Ausgangswert und fällt bis 1 Std. nach der Reinfusion geringfügig auf 24% bzw. auf 95% des Ausgangswertes ab (Abb. 17).

Das arterielle pH fällt von 7,44 während der Kontrollperiode bis 15 Min. nach der Rückblutung kontinuierlich auf 7,08 ab. 1 Std. nach der Rückblutung beträgt der Wert im Durchschnitt 7,14. Das venöse pH sinkt bis zum Schluß kontinuierlich von 7,39 auf 6,84 ab.



Abb. 17: Mittelwerte des Hämatokrit bei Gruppe II (n=4).

Tab. 5: Allgemeine Daten bei heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe II).

Tier Nr.	vor Blutentzug				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
Alter (Tage)	21	14	15	15	16 $\pm$ 3
Gewicht g	1332	604	470	486	723 $\pm$ 410
$\bar{p}$ art. mm Hg	64	70	80	64	70 $\pm$ 8
Herzfrequenz	200	175	210	190	194 $\pm$ 15
Hämatokrit %	28	26	26	22	26 $\pm$ 3
pH arteriell	7,40	7,42	7,46	7,49	7,44
pH venös	7,39	7,30	7,36	7,50	7,39

Tier Nr.	10 Min. nach O-Zeit				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	40	40	40	40
Herzfrequenz	185	140	165	165	164 $\pm$ 18
Extrakorp. Blut ml/kg	27	22	36	33	30 $\pm$ 6
Hämatokrit %	24	25	18	20	22 $\pm$ 3
pH arteriell	7,34	7,18	7,30	7,42	7,31
pH venös	7,19	6,88	7,21	7,21	7,12

Tier Nr.	"Maximum"				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	40	40	40	40
Herzfrequenz	185	125	210	115	159 $\pm$ 46
Extrakorp. Blut ml/kg	28	28	48	44	37 $\pm$ 11
Hämatokrit %	18	24	21	20	21 $\pm$ 3
pH arteriell	7,17	7,08	7,03	7,13	7,10
pH venös	7,16	6,71	6,79	6,98	6,91

Tier Nr.	5 Min. vor Rückblutung				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	40	40	40	40
Herzfrequenz	170	100	185	132	147 $\pm$ 38
Extrakorp. Blut ml/kg	17	17	28	33	24 $\pm$ 6
Hämatokrit %	21	24	26	19	23 $\pm$ 3
pH arteriell	7,13	7,08	7,02	7,18	7,10
pH venös	7,13	6,71	6,67	7,14	6,91

Tier Nr.	15 Min. nach Rückblutung				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
$\bar{p}$ art. mm Hg	44	58	44	52	50 $\pm$ 7
Herzfrequenz	195	140	140	170	161 $\pm$ 27
Hämatokrit %	25	25	30	23	26 $\pm$ 3
pH arteriell	7,25	6,88	6,89	7,31	7,08
pH venös	7,21	6,54	6,50	7,26	6,88

Tier Nr.	60 Min. nach Rückblutung				$\bar{x} \pm 2s$
	I	II	III	IV	
$\bar{p}$ art. mm Hg	40	16	30	50	34 $\pm$ 15
Herzfrequenz	170	80	140	170	140 $\pm$ 42
Hämatokrit %	24	22	26	23	24 $\pm$ 2
pH arteriell	7,33		6,65	7,44	7,14
pH venös	7,18	6,38	6,40	7,38	6,84
Hypovolämie min	127	63	97	197	121 $\pm$ 57
Überlebenszeit min	121	52	77	250	125 $\pm$ 88

D. DISKUSSION

BUCHBORN (1960) definiert den Schock als gleichzeitiges hämodynamisches und metabolisches Geschehen, LASCH und NEUHOF (1969) bezeichnen ihn als ein Problem der Mikrozirkulationsstörung in der Endstrombahn mit den daraus resultierenden metabolischen Folgen, und nach SCHMIDT (1969) ist der Schock ein Zustand von Gewebshypoxydose, der bei genügend langer Dauer zu irreversiblen und schließlich tödlichen Veränderungen führt. Von einer einheitlichen Beurteilung und Definition des Schocks ist man noch weit entfernt.

I. Veränderungen im Blutgerinnungssystem beim ausgewachsenen Organismus

Die Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks ist bei unterschiedlichen Bedingungen an verschiedenen Spezies untersucht worden (CROWELL und READ, 1955; ROSENBERG u. Mitarb., 1961; LASCH u. Mitarb., 1961 und 1966; HARDAWAY u. Mitarb., 1962 und 1966; NEUHOF und GLASER, 1969; SCHMIDT, 1969; LASCH, 1970). Untersuchungen beim Menschen wurden u.a. von ATTAR u. Mitarb. (1966), JOHNSON und MERSKEY (1966) und HARDAWAY (1966 und 1969) durchgeführt.

Im Gerinnungssystem wurden bei diesen Studien übereinstimmend u.a. folgende Veränderungen festgestellt:

Nach dem Blutentzug verkürzen sich zunächst die Gerinnungszeit und die PTT. Es steigt die Zahl der Thrombozyten an, und die Aktivität der Faktoren V und VIII nimmt zu. Diese Veränderungen sind Ausdruck einer Hyperkoagulabilität.

Außerdem entwickelt sich eine metabolische Azidose, die endogenes Heparin neutralisieren und dadurch zur Hyperkoagulabilität beitragen kann (HARDAWAY u. Mitarb., 1966). Während dieser Phase bleibt der Fibrinogengehalt gleich oder fällt geringfügig ab. Über das Verhalten des Prothrombins finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. LASCH u. Mitarb. (1957) wiesen einen Anstieg nach, BROERSMA u. Mitarb. (1969) dagegen einen Abfall.

Die Angaben über das Verhalten des Hämatokrit nach dem Blutentzug sind ebenfalls unterschiedlich. LONGERBEAM u. Mitarb. (1962), HARDAWAY u. Mitarb. (1964) und HOLLMANN (1971) finden nach vorübergehendem Abfall einen Anstieg über den Ausgangswert, während COPE und LITWIN (1962) sowie RUTHERFORD u. Mitarb. (1966) einen kontinuierlichen Abfall feststellen.

Im weiteren Verlauf des hämorrhagischen Schocks tritt eine deutliche Verlängerung der Gerinnungszeit, der Thromboplastinzeit und der PTT ein. Die Thrombozytenzahl fällt unter den Ausgangswert ab, und die Plasmakonzentration der Faktoren I, II, V und VIII werden zunehmend vermindert. Diese Hypokoagulabilität wird durch den Verbrauch mehrerer Gerinnungsenzyme, d.h. durch das Auftreten der DIC verursacht (LASCH u. Mitarb., 1958; HARDAWAY, 1966; RUTHERFORD u. Mitarb., 1966; ABILGAARD, 1969; BROERSMA u. Mitarb., 1969; SCHMIDT, 1969).

Parallel zur DIC wird das fibrinolytische System aktiviert: sekundäre Fibrinolyse. Hierbei besteht nach LUDWIG (1967) eine enge Korrelation zwischen Azidose und Hyperfibrinolyse.

Der histologische Befund zeigt - als Äquivalent der vorangegangenen Gerinnungsprozesse - besonders in den Organen mit besonderer Filterfunktion TURPINI und STEFANINI, 1959,, also in Leber, Niere und Lunge sowie im Magen-Darm-Trakt, zahlreiche fibrin- und zellhaltige Thromben und als Folge der blockierten Blutversorgung häufig Nekrosen einzelner Gewebsbezirke.

Die Letalität beim hämorrhagischen Schock hängt von verschiedenen Bedingungen ab. Mit großen Heparindosen konnten CROWELL und READ (1955) die DIC verhindern und dadurch die Letalität deutlich senken.

II. Veränderungen im Gerinnungssystem bei Hundesäuglingen

1. Nicht heparinisierte Tiere (Gruppe I)

Bei den Hundesäuglingen, die vor Beginn des hämorrhagischen Schocks kein Heparin erhalten, finden wir in Übereinstimmung mit den genannten Autoren im Verlauf des Schocks alle Zeichen einer DIC, nämlich einen Abfall der Thrombozyten, eine Verlängerung der Thromboplastinzeit und der PTT sowie einen Abfall der Faktoren I, II, V und VIII. Während man jedoch bei ausgewachsenen Tieren und auch beim erwachsenen Menschen im Schock vor dem Auftreten der Verbrauchskoagulopathie eine H y p e r koagulabilität feststellen kann, finden wir im Gegensatz dazu bei den Hundesäuglingen vom Blutentzug an nur Zeichen einer H y p o koagulabilität. Als Erklärung für diese Abweichung müssen mehrere Ursachen in Betracht gezogen werden. Bevor es zu einem Verbrauch von Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren durch DIC kommt, muß es im Organismus

zu einer bei unserer Versuchsanordnung nicht gemessenen Aktivierung des Gerinnungssystems gekommen sein. Während im z e n t r a l v e n ö s e n Blut verminderte Aktivitäten von Gerinnungsfaktoren festgestellt werden, können im K a p i l l a r bereich verschiedener Organe sehr wohl hyperkoagulable Zustände vorgelegen haben. Hier kommt es am Anfang des Schocks zu einer ausgeprägten Strömungsverlangsamung, die durch die arterielle Blutdrucksenkung, die Konstriktion der Arteriolen und die Eröffnung arterio-venöser Shunts eintritt HARDAWAY, 1964 und 1966, . Zu dieser Stase im Kapillarbereich trägt außerdem bei den Hundewelpen die Abnahme der Herzfrequenz bei, die - im Gegensatz zu ausgewachsenen Hunden - nach dem Blutentzug auftritt.

Im Kapillargebiet werden während des Schocks durch verschiedene Mechanismen Gerinnungsenzyme aktiviert. Sie können infolge der langsamen Blutströmung nur in geringen Mengen ins zentralvenöse Blut gelangen, welches vorwiegend aus den stärker durchbluteten Organen stammt. Somit ist in der Endstrombahn eine Aktivierung des Gerinnungssystems möglich, ohne daß sich dies im zentralvenösen Blut markant messen läßt.

Diese Vorgänge können zwar das Ausbleiben einer deutlichen Hyperkoagulabilität erklären, nicht aber das Auftreten der Hypokoagulabilität gleich nach dem Blutentzug.

Als Erklärung hierfür kann das Verhalten des Hämatokrit bei den Hundesäuglingen herangezogen werden. Er fällt - wieder im Gegensatz zu ausgewachsenen Tieren - sofort nach dem Blutentzug stark ab.

Nach HARDAWAY u. Mitarb. (1964) verläuft der Abfall des Hämatokrit zu dem der Plasmaproteine annähernd parallel. Es ist nach POWERS u. Mitarb. (1947), RUTHERFORD u. Mitarb. (1966) und ULLRICH (1967) anzunehmen, daß im Blut die Konzentration an Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, die zu den Plasmaproteinen gehören, durch den Einstrom eiweißarmer Flüssigkeit aus dem Extravasalraum vermindert wird, d.h. daß es im Anschluß an den Blutentzug zu einer Hypokoagulabilität durch Hämodilution kommt.

Theoretisch besteht auch die Möglichkeit, daß die 10 Min. nach dem Blutentzug gemessene Hypokoagulabilität Ausdruck eines Verbrauchs ist. Das würde bedeuten, daß es bereits in der kurzen Phase vom Beginn des Blutentzuges bis 10 Min. nach O-Zeit zu einer Aktivierung mit anschließender DIC gekommen ist, so daß 10 Min. nach O-Zeit nur noch eine Hypokoagulabilität festgestellt werden kann. Diese Möglichkeit erscheint uns wegen der außerordentlich kurzen Zeitspanne unwahrscheinlich.

Der geringe Abtransport aktivierter Gerinnungsenzyme ins strömende Blut und die Hämodilution durch den Einstrom von Flüssigkeit aus dem Extravasalraum können für das Ausbleiben der Hyperkoagulabilität nach dem Blutentzug verantwortlich gemacht werden, sie sind aber keine Erklärung für die Zunahme der Hypokoagulabilität, die im weiteren Verlauf des Schocks auftritt. Diese Zunahme ist durch den Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bedingt.

Wenn man die Hämodilution berücksichtigt, d.h. wenn man die gemessenen Werte mit den beschriebenen Umrechnungsfaktoren multipliziert, die die Veränderung des Hämatokrit enthalten, so erhält man ungefähr die Werte der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren, wie sie im unverdünnten Blut vorliegen würden.

Mit dieser Umrechnung zeigt sich im Beginn des Schocks ein Ansteigen der Thrombozytenzahl und eine Aktivitätszunahme der Faktoren I, II, V und VIII. Es läßt sich also folgendes sagen: Auch der junge Hundeorganismus reagiert auf den Blutverlust mit einer Aktivierung des Gerinnungssystems, die jedoch aufgrund^d der Blutverdünnung durch die eingeströmte Flüssigkeit nicht in Erscheinung tritt.

Die Umrechnung auf die Hämodilution zeigt auch den Zeitraum an, in dem die Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren abnehmen, also den Beginn der DIC. Er liegt ungefähr beim Maximum der Blutabgabe.

2. Veränderungen im Gerinnungssystem bei heparinisierten Hundesäuglingen (Gruppe II)

Im Gegensatz zu den Tieren der Gruppe I soll hier das Auftreten der DIC von vornherein durch genügend hohe Heparindosen verhindert werden.

Die Mehrzahl der Screening Tests und alle quantitativen Tests können bei Gruppe II nicht durchgeführt werden⁺.

⁺Die Neutralisation des Heparins durch Protaminsulfat oder Protaminchlorid scheidet aus technischen Gründen aus. Polybrene, das Heparin ebenfalls neutralisiert, wird nach Auskunft der zuständigen Firma nicht mehr hergestellt.

Die Untersuchungen müssen sich auf die Thrombozyten, das Fibrinogen und die Thrombinzeit beschränken.

Die Thrombozytenzahlen ändern sich bis zum Maximum der Blutabgabe nur wenig. Erst danach fallen sie ab. Nach dem Maximum erhalten die Versuchstiere wieder Blut aus dem Reservoir zurück. Bei zwei Versuchen wurden die Thrombozyten im Blut des Glasbehälters unmittelbar vor der Rückblutung bestimmt. In beiden Fällen betrug der Verlust im Vergleich zu den Ausgangswerten mehr als 50%. Es wird also thrombozytenarmes Blut reinfundiert. Für diese Erklärung des Thrombozytenabfalles spricht auch die Feststellung, daß die Thrombozytenzahl nach der Rückblutung nicht weiter abfällt. Die Ursache für den Thrombozytenverlust ist in der mechanischen Zerstörung der Plättchen durch den Magnetührer im Glasbehälter zu suchen. Daneben dürfte das aus zerstörten Thrombo- und Erythrozyten freigewordene ADP, das die Agglutination von Thrombozyten bewirkt, eine Rolle spielen (PEDERSON u. Mitarb., 1967; SINAKOS und CAEN, 1967; HOVIG u. Mitarb., 1968; EVENSEN und HJORT, 1970; WIGGER u. Mitarb., 1970).

Die Glasoberfläche des Behälters bringt nach Untersuchungen von SINAKOS und CAEN (1967) Hundethrombozyten - im Gegensatz zu menschlichen Thrombozyten - nicht zur Adhäsion. Der Glasbehälter scheint also für den Abfall nicht verantwortlich zu sein.

Auch der während der gesamten Versuchsdauer fast konstant bleibende Fibrinogenspiegel der Tiere deutet nicht auf einen Verbrauch dieses Faktors hin.

Die Berücksichtigung der Blutverdünnung durch extravasale Flüssigkeit zeigt bei den Thrombozyten und beim Fibrinogenspiegel keine so auffallenden Unterschiede wie bei den Werten der Gruppe I.

Die Heparindosis von 10 mg/kg mit einer Thrombinzeit von mehr als 5 Min. gewährleistete schließlich die Ungerinnbarkeit des Blutes. Die Halbwertszeit des Heparins im Organismus beträgt bei dieser Dosis ein Mehrfaches der Versuchsdauer (GALANT, 1967).

Zusammengefaßt sprechen diese Resultate eindeutig gegen das Auftreten von DIC bei den Tieren der Gruppe II.

III. Die Ursachen der DIC

Für die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren und für das Auftreten der DIC sind verschiedene Trigger-Mechanismen verantwortlich (MÜLLER-BERGHAUS, 1969).

1. Mechanische Faktoren

Hier sind beim experimentellen hämorrhagischen Schock zunächst einige unphysiologische Artefakte zu nennen wie die mechanische Endothelläsion bei der Präparation der Blutgefäße mit Freisetzung von Gewebsthromboplastin; außerdem die nach HARDAWAY u. Mitarb. (1966) minimale Aktivierung des HAGEMAN-Faktors an den Plastikflächen der Katheter und Spritzen oder die Entstehung von Plättchen- und Mischthromben an den Katheterenden in den Blutgefäßen (WIGGER u. Mitarb., 1970). Hierbei kommt es zur viskösen Metamorphose, d.h. zur Schwellung, Formveränderung und Degranulation der Thrombozyten. Dadurch

wird neben anderen Plättchenfaktoren auch ADP freigesetzt, welches die Aggregation weiterer Thrombozyten bewirkt. Wichtiger für die Entstehung der DIC sind jedoch die pathophysiologischen Vorgänge, die dem Blutentzug folgen.

2. Entleerung der Blutspeicher

Im Rahmen der Kompensationsvorgänge auf den Blutentzug werden die Blutspeicher entleert. Während das Kapazitätssystem des Intestinaltraktes durch Vasokonstriktion dem Kreislauf Blut normaler Zusammensetzung zur Verfügung stellt, enthält das aus den Blutdepots Leber und Milz stammende Blut neben Gerinnungsfaktoren vor allem Thrombozyten und thromboplastisches Material aus abgebauten Thrombozyten (TURPINI und STEFANINI, 1959), die dadurch vermehrt in den Kreislauf gelangen.

Bei den Hundewelpen der untersuchten Altersgruppe besteht allerdings eine Anämie. Die Blutspeicher sind deshalb weitgehend leer, so daß nach einem Blutentzug nur geringe Mengen an korpuskulären Blutbestandteilen mobilisiert werden können (HOLLMANN u. Mitarb., 1969). Ob der Blutzellabbau herabgesetzt und der Anfall von thromboplastischem Material geringer ist, muß offengelassen werden.

3. Blockade des retikulo-endothelialen Systems (RES)

Nach dem Eintritt einer DIC ist die Funktionstüchtigkeit des RES für die Beendigung bzw. für die Zunahme der DIC von großer Bedeutung.

Nach einer durch Thrombin (ohne Schock) induzierten DIC fanden WALSH und BARNHART (1969) in RES-Zellen - vor allem in der Leber - Abbauprodukte von Thrombozyten, die möglicherweise deshalb phagozytiert worden waren, weil sie an Fibrinpartikeln hingen.

Auch die Untersuchungen von BROERSMA u. Mitarb. (1969), LEE u. Mitarb. (1966) sowie ASTRUP und ALBRECHTSEN (1969) sprechen für die Klärungsfunktion des RES. Diese Autoren fanden, daß das RES der Milz vor und im Beginn einer DIC durchaus noch in der Lage ist, aktivierte Faktoren und bereits gebildetes Fibrin abzufangen. Mit zunehmender DIC ist das RES jedoch immer weniger in der Lage, seiner Clearance-Funktion gerechtzuwerden, einmal weil die aktivierten Substanzen zu langsam oder überhaupt nicht mehr herangeschafft und inaktiviert werden können, zum andern weil das RES selbst zunehmend geschädigt wird. Es kommt zur RES-Blockade (LASCH u. Mitarb., 1957; LEMPERLE, 1970; NEUHOF und LASCH, 1970). Auf diese Weise trägt die defekte Funktion des RES zur Verstärkung der DIC bei.

4. Wirkung von Endotoxinen

In jedem gesunden Organismus gelangen nach FINE (1967) Darmbakterien und ihre Toxine durch Phagozytose bzw. Resorption in den Blutkreislauf, wo sie jedoch vom RES schnell unschädlich gemacht werden.

Im Schock gelangen infolge gesteigerter Permeabilität der Darmschleimhaut und der Kapillaren mehr Bakterien und Toxine ins Blut als normal (Endotoxämie nach FELL, 1966).

Wegen der Hypozirkulation bleiben diese Toxine zum Großteil im Resorptionsgebiet liegen und tragen hier zur lokalen Koagulation bei. Dadurch werden die Kapillaren dieses Gebietes zunehmend blockiert. Die Toxine, die noch zu den Klärungszentren des RES in Leber und Milz gelangen (LASCH u. Mitarb., 1966), können dort aus den oben genannten Gründen nicht mehr vollständig entgiftet werden. Die Wirkung der Endotoxine auf das Gerinnungssystem besteht in der Aggregation von Thrombozyten mit Freisetzung von Plättchenfaktoren (EVENSEN und HJORT, 1970) und in der Aktivierung des Faktors XII, was weiter zu einer Aktivierung des "intrinsic system" führt (MARGARETTEN und MCKAY, 1969; EVENSEN und HJORT, 1970).

5. Intravasale Hämolyse

In den während des Experimentes gewonnenen Plasmaproben nimmt der Hämoglobingehalt im Verlauf des Schocks laufend zu. (Bei einem Experiment beispielsweise betrug der Hb-Gehalt vor dem Blutentzug 1,5 mg, nach der Rückblutung 23 mg Hb/100 ml.)

PEDERSON u. Mitarb. (1967) demonstrieren mit elektronenmikroskopischen Aufnahmen, daß die Erythrozyten in der Mitte eines kleinen Gerinnsels einen Teil ihres Hämoglobins verlieren. Hierbei werden u.a. partielles Thromboplastin und ADP frei.

Auch nach ABILGAARD (1969) dürfte die Freisetzung von thromboplastischem Material aus "Erythrozytenmembranen" die intravasale Gerinnung beeinflussen.

6. Hormone

Im Schock ist ein rapider Anstieg der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin festzustellen (ROSENBERG u. Mitarb., 1961; LONGERBEAM u. Mitarb., 1962; HARDAWAY u. Mitarb., 1966; HARDAWAY, 1969; HOLLMANN, 1971). Diese verursachen durch ihre vasokonstriktorische Wirkung bei den Versuchstieren die weitere spontane Blutabgabe nach dem Blutentzug bis zu einem Maximum.

Auf die Blutgerinnung haben die Katecholamine insofern einen Einfluß, als sie die Agglutination und anschließende visköse Metamorphose von Thrombozyten verursachen (SINAKOS und CAEN, 1967; THOMAS u. Mitarb., 1968).

Zudem belastet Adrenalin den Organismus, indem es die Herzleistung steigert und allgemein zu erhöhtem Grundumsatz mit erhöhtem Sauerstoffverbrauch führt (WEISSBECKER, 1967).

Der hämorrhagische Schock stellt für den Organismus eine maximale Streß-Situation dar. Die vermehrte Kortisol-ausschüttung führt u.a. zur Stimulation des Knochenmarks mit Ausschwemmung von Thrombozyten und steigert die Neubildung von Gerinnungsfaktoren (WEISSBECKER, 1967). Es ist allerdings zweifelhaft, ob diese Kortisolwirkung während der kurzen Schockzeit bereits auf den Schockverlauf Einfluß nehmen kann.

Als weitere Hormone sind die der Schilddrüse zu nennen, welche u.a. den Sauerstoffbedarf der Gewebe erhöhen (WEISSBECKER, 1967).

7. Sauerstoffschuld

Eine direkte Folge der Hypovolämie und Hypozirkulation ist die vermehrte Sauerstoffausschöpfung des Blutes im Kapillargebiet. Da der Nachschub mit sauerstoffreichem Blut gering ist, entwickelt sich hier früh eine Hypoxämie. Der Sauerstoffbedarf der Gewebe ist größer als das immer weiter abnehmende Angebot. Die Zellen sind gezwungen, ihre Energie über den anaeroben Stoffwechsel zu gewinnen und dabei eine Sauerstoffschuld einzugehen (NEUHOF und GLASER, 1969). Je länger die mangelhafte Sauerstoffversorgung anhält, desto größer wird die Sauerstoffschuld des Organismus, die oberhalb einer bestimmten Größe (140 ml/kg bei ausgewachsenen Hunden) immer zum Tode führt (CROWELL und SMITH, 1964). Die Niere mit ihrem hohen Sauerstoffbedarf wird frühzeitig geschädigt und stellt ihre Funktion ein.

8. Azidose

Eng mit der Hypoxämie ist die metabolische Azidose gekoppelt. Nach NEUHOF und LASCH (1972) läßt sich der pH-Abfall im Schock direkt mit dem vom Organismus eingegangenen Sauerstoffdefizit korrelieren. Durch den anaeroben Stoffwechsel wird mehr und mehr Milchsäure im Blut angehäuft (HARDAWAY u. Mitarb., 1966; HARDAWAY, 1969; NEUHOF und GLASER, 1969). Außer der Milchsäure tragen, wenn auch in geringerem Ausmaß, noch weitere organische Säuren zur metabolischen Azidose bei: Die Brenztraubensäure stammt wie die Milchsäure aus dem Glukoseabbau, die Ketonkörper fallen im

Fettstoffwechsel vermehrt an durch die Störung des aeroben Kohlenhydratabbaues, und die Störung des Eiweißstoffwechsels führt zu einer Vermehrung verschiedener Ketosäuren (VERAGUT und SIEGENTHALER, 1970).

Die Kompensation der Azidose über die Atmung ist schnell erschöpft. Wie das Verhalten des Säure-Basen-Haushaltes bei unseren Experimenten zeigt, handelt es sich schon in der frühen Phase des Schocks um eine dekompensierte Azidose.

Da das Blut in vielen Kapillaren nahezu stagniert, kommt es hier zu einer extremen lokalen Azidose, deren pH-Werte wesentlich tiefer liegen als die Werte, die im zentral-venösen Blut gemessen werden (HARDAWAY, 1969).

Die Azidose nimmt auf verschiedenen Wegen Einfluß auf den Verlauf des Schocks. Wie bereits erwähnt, wird endogen ausgeschüttetes Heparin, das den Gerinnungsablauf an mehreren Stellen hemmt, mit sinkendem pH-Wert zunehmend unwirksam.

Im Experiment konnten BROERSMA u. Mitarb. (1969) allein durch die Infusion von Milchsäure bei gesunden Hunden eine DIC erzeugen, die im Gerinnungssystem und im histologischen Bild ganz ähnliche Veränderungen zur Folge hatte wie die DIC im hämorrhagischen Schock. Möglicherweise ist die Azidose ein ursächlicher Faktor für die Entstehung von DIC im hämorrhagischen Schock.

Als direkte Wirkung der Azidose auf die Gerinnungsvorgänge ist die Stoffwechselstörung der Endothel- und Gewebszellen zu sehen. Die Zellen werden geschädigt und

geben thromboplastinhaltiges Material ab, welches die DIC fördert und dadurch die Sauerstoffversorgung und die Azidose weiter verschlechtert, so daß es zur Nekrose einzelner Zellen und ganzer Zellbezirke kommt. Die Azidose stellt also ein äußerst wichtiges patho-physiologisches Kriterium im Schock dar.

Diese im Verlauf des Schocks auftretenden Ursachen der DIC sind teilweise untrennbar miteinander verbunden. Sie alle tragen zu verschiedenen Zeitpunkten und in verschiedenem Ausmaß dazu bei, daß die DIC in Gang gesetzt, aufrechterhalten oder beschleunigt wird. Welche der Ursachen am meisten zur DIC beiträgt, läßt sich bei dem "concept of pluricausality" (MÜLLER-BERGHHAUS, 1969) schwer beurteilen.

Durch die Heparinisierung der Hundesäuglinge wird e i n pathogenetischer Faktor im hämorrhagischen Schock, das Auftreten der DIC, ausgeschaltet.

Andere Reaktionen des Körpers auf den Blutverlust kommen jedoch voll oder zumindest teilweise zur Wirkung. So zeigt z.B. der Abfall der pH-Werte des Blutes an, daß auch bei diesen Tieren der Energiebedarf mehr und mehr durch den anaeroben Stoffwechsel gedeckt wird. Der Organismus geht auch hier eine zunehmende Sauerstoffschuld ein. Allerdings tritt dies infolge der relativ günstigeren Strömungsverhältnisse in der Endstrombahn später auf als bei den Tieren, die kein Heparin erhielten.

Der Tod wird bei den Hundewelpen durch die Gabe von Heparin nicht verhindert. Während jedoch bei Gruppe I die Überlebenszeit maximal 55 Minuten beträgt, finden wir bei Gruppe II Zeiten zwischen 52 und 250 Minuten. Die Überlebenszeit und damit die Schocktoleranz sind also bei den heparinisierten Hundesäuglingen deutlich höher.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An neun Hundesäuglingen werden vor und während eines standardisierten hämorrhagischen Schocks folgende Bestimmungen durchgeführt:

Gruppe I (5 nicht heparinisierte Tiere): Thrombozyten, Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen, Prothrombin, Proakzelerin und antihämophiles Globulin A.

Gruppe II (4 heparinisierte Tiere): Thrombozyten, Fibrinogen und Thrombinzeit.

Bei beiden Gruppen werden arterieller Mitteldruck, Herzfrequenz, Hämatokrit, extrakorporales Blutvolumen sowie arterielles und venöses pH gemessen.

Bei allen Tieren entwickelt sich rasch eine azidotische Stoffwechsellage, in Gruppe I schneller als in Gruppe II. Während bei Gruppe II die Gerinnbarkeit des Blutes durch Heparin aufgehoben ist, was mit den erwähnten Gerinnungsuntersuchungen kontrolliert wird, finden wir im Blut der nicht heparinisierten Tiere charakteristische Zeichen von disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC) mit Abfall der Thrombozytenzahl, Verlängerung der Thromboplastinzeit und der partiellen Thromboplastinzeit, mit Absinken des Fibrinogenspiegels und einer Aktivitätsverminderung der Gerinnungsfaktoren II, V und VIII. Im Gegensatz zu ausgewachsenen Tieren wird bei den Hundewelpen nach dem Blutentzug eine hyperkoagulable Phase, die der DIC vorausgeht, vermißt. Als Ursache dafür

wird neben dem verminderten Abtransport der im Kapillargebiet aktivierten Gerinnungsfaktoren ins zentralvenöse Blut vor allem die Hämodilution durch extravasale Flüssigkeit diskutiert.

Die Ursachen der DIC sind in der durch den Blutentzug hervorgerufenen Hypovolämie und Hypozirkulation des Blutes sowie in der sich daraus ergebenden Hypoxydose der Gewebe, die zur metabolischen Azidose führt, zu suchen. Eine weitere wichtige Ursache ist die zunehmend eingeschränkte Funktion des RES.

Alle Tiere sterben; dabei ist bemerkenswert, daß die Überlebenszeit und damit die Schocktoleranz der heparinierten Tiere gegenüber Gruppe I deutlich größer ist. Dies wird auf die Verhinderung der DIC durch Heparin zurückgeführt.

F. LITERATUR

- ABILGAARD, C.F.: Recognition and treatment of intravascular coagulation. *J. Pediat.* 74, 163-176 (1969).
- ATTAR, S., W.H. KERBY, C. MASAITIS, A.R. MANSBERGER, a. R.A. COWELY: Coagulation changes in clinical shock. Effect of hemorrhagic shock on clotting time in humans. *Ann. Surg.* 164, 34-40 (1966).
- BRAASCH, W., H.D. SCHMIDT, J. SCHMIER u. J.J. SMITH: Die Leberdurchblutung im hämorrhagischen Schock und ihre Beeinflussbarkeit durch eine isolierte Splenektomie. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 284, 240-258 (1965).
- ERBERSMA, R.J., G.D. BULLEMER, a. E.F. NAMMEN: Blood coagulation changes in shock and acidosis. *Thromb. Diath. Haem. Suppl.* 36, 171-176 (1969).
- BUCHBORN, E.: Schock und Kollaps. In: SCHWIEG, H. (Hrsg.): *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. IX. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960.
- COPE, O., and S.B. LITWIN: Contribution of the lymphatic system to the replenishment of the plasma volume following a hemorrhage. *Ann. Surg.* 156, 655-667 (1962).
- CROWELL, J.W., and W.L. READ: In vivo coagulation - a probable cause of irreversible shock. *Amer. J. Physiol.* 183, 565-569 (1955).
- CROWELL, J.W., and E.E. SMITH: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.* 206, 313-316 (1964).
- DERLATH, S.: Die direkte phasenoptische Thrombozyten- und Retikulozytenzählung. *Ärztl. Forsch.* 10, 552 (1956).
- EVENSEN, S.A., and P.F. HJORT: Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation. In: *Plenary Sessions, Scientific Contributions: XIII. International Congress of Hematology*, Munich. Lehmann, München. 109-120 (1970).

- FELL, C.: Changes in distribution of blood flow in irreversible hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.* 210, 863-868 (1966).
- FINE, J.: The intestinal circulation in shock. *Gastroenterol.* 52, 454-458 (1967).
- GALANT, S.P.: Accidental heparinization of a newborn infant. *Amer. J. Dis. Child.* 114, 313-319 (1967).
- GEIGER, M.T., F. DUCKERT u. KOLLER: Quantitative Bestimmungen von Faktor VIII und IX bei Blutsippen. 5th Congr. Europ. Soc. Haemat. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg. 413 (1956).
- HARDAWAY, R.M.: Disseminated intravascular coagulation in shock. *Thromb. Diath. Haem. Suppl.* 36, 159-170 (1969).
- HARDAWAY, R.M.: Pathological evidence of disseminated intravascular coagulation in human shock. *Thromb. Diath. Haem. Suppl.* 20, 249-254 (1966).
- HARDAWAY, R.M.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock. *Ann. Surg.* 155, 325-338 (1962).
- HARDAWAY, R.M., W.R. BREWSTER, a. M.J. ELOVITZ: The influence of vasoconstriction and acidosis on disseminated intravascular coagulation. *Surgery* 59, 804-811 (1966).
- HARDAWAY, R.M., W.H. BRUNE, E.F. GEEVER, J.W. BURNS, a. H.P. MOCK: Studies on the role of intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 155, 241-250 (1962).
- HARDAWAY, R.M., M.J. ELOVITZ, W.R. BREWSTER, D.N. HOUCHIN, N.L. RENZI, a. D.R. JACKSON: Influence of vasoconstrictors and vasodilators on disseminated intravascular coagulation in irreversible hemorrhagic shock. *Surg. Gynec. Obstet.* 119, 1053-1061 (1964).
- HARDAWAY, R.M., D.G. JOHNSON, M.J. ELOVITZ, D.N. HOUCHIN, E.B. JENKINS, J.W. BURNS, a. D.R. JACKSON: Influence of trauma and hemolysis on hemorrhagic shock in dogs. *J. Trauma* 4, 624-641 (1964).

- HATHAWAY, W.E., H.S. HATHAWAY, a. L.P. BELHASEN: Coagulation factors in newborn animals. J. Lab. clin. Med. 63, 784-790 (1964).
- HOLLMANN, G.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des hämorrhagischen Schocks im frühen Lebensalter. Habil.schr., München 1971.
- HOLLMANN, G., A. SCHAAFF u. H.D. SCHMIDT: Hämatokrit, Plasma- und Blutvolumen im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen. Z. Exp. Chir. 2, 330-342 (1969).
- HOVIG, T., L. JØRGENSEN, a. J.F. MUSTARD: Platelet adherence to fibrin and collagen. J. Lab. clin. Med. 71, 29-40 (1968).
- HUIZENGA, K.A., B.L. BROFMAN, a. C.J. WIGGERS: Ineffectiveness of adrenal cortex extracts in standardised hemorrhagic shock. J. Pharmacol. Ther. 78, 139-153 (1943).
- JOHNSON, A.J., and C. MERSKEY: Diagnosis of disseminated intravascular clotting: its relation to secondary fibrinolysis and treatment with heparin. Thromb. Diath. Haem. Suppl. 20, 161-172 (1966).
- LASCH, H.G.: Klinik und Therapie disseminierter intravasculärer Gerinnungsvorgänge. In: Plenary Sessions, Scientific Contributions: XIII. International Congress of Hematology, Munich. Lehmann, München. 121-131 (1970).
- LASCH, H.G., H.-J. KRECKE, F. RODRIGUEZ-ERDMANN, H.H. SESSNER u. G. SCHÜTTERLE: Verbrauchskoagulopathien. Folia haemat., N.F. 6, 325-329 (1961).
- LASCH, H.G., K. MECHELKE u. E. NUSSER: Über Änderungen der Gerinnungsfaktoren Prothrombin und VII bei hyper- und hypozirkulatorischen Kreislaufumstellungen der Katze. Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 1-21 (1957).
- LASCH, H.G., K. MECHELKE, E. NUSSER u. F. DAOUD: Einfluß der Fibrinolyse auf den Verlauf des hämorrhagischen Schocks. Klin. Wschr. 39, 1137-1141 (1961).

- LASCH, H.G. und H. NEUHOF: Die Fibrinolysebehandlung des Schocks. In: Therapeutische und experimentelle Fibrinolyse (Hrsg. V. HIEMEYER). Schattauer, Stuttgart. 355-360 (1969).
- LASCH, H.G., L. RÖKA, a. D. HEENE: Experimental intravascular clotting. Thromb. Diath. Haem. Suppl. 21, 533-542 (1966).
- LEE, L., P.H. PROSE, M.H. COHEN: The role of the reticulo-endothelial system in diffuse, low grade intravascular coagulation. Thromb. Diath. Haem. Suppl. 20, 87-95 (1966).
- LEMPERLE, G.: Hemmung und Stimulierung der Funktionen des retikuloendothelialen Systems (RES) im Schock. In: ZIMMERMANN, W.G. und I. STAIB (Hrsg.): Schock, Stoffwechseleränderungen und Therapie. Stuttgart-New York, 1970.
- LONGDELL, R.D., R.H. WAGNER, a. K.M. BRINKHOUS: Effect of antihemophilic factor on one-stage clotting tests. J. Lab. clin. Med. 41, 637 (1953).
- LONGERBEAM, J.K., R.C. LILLEHEI, W.R. SCOTT, a. J.C. ROSENBERG: Visceral factors in shock. J. Amer. med. Ass. 181, 878-883 (1962).
- LUDWIG, H.: Erstickungsblutung. Sonderdruck aus: Vasogene Blutungsneigungen. X. Hamburger Symposion über Blutgerinnung am 23. und 24.6.1967. Schattauer, Stuttgart.
- MARGARETTEN, W. and D.G. MCKAY: The role of the platelet and leukocyte in disseminated intravascular coagulation caused by bacterial endotoxin. Thromb. Diath. Haem. Suppl. 36, 151-157 (1969).
- MÜLLER-BERGHHAUS, G.: Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation. Thromb. Diath. Haem. Suppl. 36, 45-61 (1969).
- NEUHOF, H. und E. GLASER: Die Sauerstoffaufnahme des Gesamtorganismus im Schock bei Tier und Mensch. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 75, 383-386 (1969).

- SCHULTZE, H.E. und G. SCHWICK: Die klinische Bedeutung der differenzierten Bestimmung von Prothrombin und Acceleratoren der Blutgerinnung. Sonderdruck. Medizinische 42/43 (1953).
- SCHWICK, H.G. und K. STORIKO: Laboratoriumsblätter für die medizinische Diagnostik - Nr. 1 (Beiträge zur Diagnostik von Gerinnungsstörungen). Farbwerke Hoechst, Frankfurt/Main, 1966.
- SEARCY, R.L., N.M. SIMMS, a. E.M.Y. LOW: A simple method for rapid detection of hypofibrinogenemia. Amer. J. Med. Tech. 33, 326-329 (1967).
- SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, 1970.
- SINAKOS, Z., and J.P. CAEN: Platelet aggregation in mammals - (human, rat, rabbit, guinea-pig, horse, dog). A comparative study. Thromb. Diath. Haem. 17, 99-111 (1967).
- THOMAS, D.P., V. GUREWICH, a. R.K. STUART: Epinephrine potentiation of platelet aggregation: its effect on death from experimental pulmonary embolism. J. Lab. clin. Med. 71, 955-963 (1968).
- TURPINI, R., and M. STEFANINI: The nature and mechanism of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorrhagic shock. J. clin. Invest. 38, 53-65 (1959).
- ULLRICH, K.J.: Wasserhaushalt. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie (Hrsg. W.D. KEIDEL). Thieme, Stuttgart. 253-261 (1967).
- WALSH, R.T., and M.I. BARNHART: Clearance of coagulation and fibrinolysis products by the reticulo-endothelial system. Thromb. Diath. Haem. Suppl. 36, 83-97 (1969).
- WEISSBECKER, L.: Hormone. In: Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie (Hrsg. W.D. KEIDEL). Thieme, Stuttgart. 187-213 (1967).

- NEUHOF, H., E. GLASER, D. HEY, a. H.G. LASCH: Pathophysiologic mechanisms in endotoxin shock and its therapeutic approaches. (Reprinted from:) Shock: Biochemical, pharmacological, and clinical aspects. (Plenum Press), 159-170 (1970).
- NEUHOF, H. und H.G. LASCH: Schock, Mikrozirkulation und Hämostase. Dtsch. Med. Wschr. 38, 1937-1942 (1970).
- NEUHOF, H. und H.G. LASCH: Pathomechanismen der Mikrozirkulation im Schock. Med. Welt 23, 1057-1061 (1972).
- OHLER, W.G.A.: Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungsstörungen. Witzstrock, Baden-Baden-Brüssel, 1971.
- PEDERSON, H.J., T.H. TEBO, a. S.A. JOHNSON: Evidence of hemolysis in the initiation of hemostasis. Amer. J. clin. Path. 48, 62-68 (1967).
- PERLICK, E.: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis. Thieme, Leipzig, 1971.
- POWERS, S., C. REED, a. M.I. GREGERSEN: The effect of morphine on dogs in hemorrhagic and traumatic shock. Amer. J. Physiol. 148, 269-274 (1947).
- QUICK, A.J.: On various properties of Thromboplastin (Aqueous tissue extracts). Amer. J. Physiol. 114, 282-296 (1935/36).
- ROSENBERG, J.C., R.C. LILLEHEI, J. LONGERBEAM, a. B. ZIMMERMANN: Studies on hemorrhagic and endotoxin shock in relation to vasomotor changes and endogenous circulating epinephrine, norepinephrine and serotonin. Ann. Surg. 154, 611-627 (1961).
- RUTHERFORD, R.B., R.L. WEST, a. R.M. HARDAWAY: Coagulation changes during experimental hemorrhagic shock. Ann. Surg. 164, 203-214 (1966).
- SCHMIDT, H.D.: Experimenteller Nachweis der entscheidenden Bedeutung der Gewebshypoxidose im Schock. Abt. f. exper. Chirurgie d. Chir. Univ.Klinik, Heidelberg. Habil.schr. (1969).

- WIGGER, H.J., B.R. BRANSILVER, a. W.A. BLANC: Thromboses
due to catheterization in infants and children.
J. Pediat. 76, 1-11 (1970).
- WINTROBE, M.M.: Clinical hematology. Lea and Febiger,
Philadelphia. 6th edition (1967/68).

Herrn Priv. Doz. Dr. G. Hollmann danke ich für
das Thema meiner Arbeit und für die Unterstützung
bei den Tierexperimenten.

Herrn Dr. M. Alebouyeh bin ich für die Beratung
hinsichtlich der gerinnungsphysiologischen
Fragen und für die Durchsicht der Arbeit sehr
zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 21. Mai 1946 wurde ich, Ludwig N e u b, als zweiter Sohn des Buchhändlers Hartmut Neub und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Gehring, in Stuttgart geboren. Ich habe drei Geschwister.

Die Grundschule besuchte ich von 1953 bis 1957 und trat 1957 in das Karls-Gymnasium in Stuttgart ein, wo ich Ostern 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich an der Universität Heidelberg das Medizinstudium und bestand im April 1969 das Physikum. Vom Wintersemester 1969/70 an studierte ich an der Universität München weiter, wo ich im Juni 1972 das Staatsexamen bestand.

Seit Juli 1972 arbeite ich als Medizinalassistent.



